

9. W2189-02

SPHERICAL NUCLEI AND SPHERICAL GRANULE**Publication number:** JP4283520**Publication date:** 1992-10-08**Inventor:** KAMATA ETSUO**Applicant:** ASAHI CHEMICAL IND**Classification:**

- international: A61K9/16; A61K9/50; A61K47/38; A61K9/16;
A61K9/50; A61K47/38; (IPC1-7): A61K9/16; A61K9/50;
A61K47/38

- european:**Application number:** JP19910046654 19910312**Priority number(s):** JP19910046654 19910312**Report a data error here****Abstract of JP4283520**

PURPOSE: To provide the subject specified spherical nuclei and the subject spherical granule obtained by using the spherical nuclei. **CONSTITUTION:** A pharmaceutically inactive spherical nuclei containing 10-70wt.% crystalline cellulose having 60-375 average polymerization degree and 10-90wt.% water-soluble additive is used and the surface thereof is coated with a drug. The above-treated nuclei is then further film coated to obtain the objective spherical granule. In comparison with the conventional spherical nuclei, the above-obtained spherical nuclei has a proper water absorption capacity and a low abrasion wear and coagulation between granules can be reduced therefor. The efficiency of coating is high and the rate of power coating is also high. In addition, the spherical granule of this invention is resistive to destruction due to intestinal motion in comparison with a spherical granule prepared by using the conventional spherical nuclei and a desired dissolution pattern, therefor, can be readily obtained.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-283520

(43) 公開日 平成4年(1992)10月8日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/38	B	7329-4C		
9/16	G	7329-4C		
9/50	J	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平3-46654

(22) 出願日 平成3年(1991)3月12日

(71) 出願人 000000033

旭化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 鎌田 悦雄

宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成

工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 球状核および球形顆粒

(57) 【要約】

【目的】 特定された球状核および該球状核を使用することにより得られる球形顆粒を提供する。

【構成】 平均重合度60～375である結晶セルロースを10～70%、水溶性添加剤を10～90%含有する薬学的に不活性な球状核を用いて、該核表面に薬物を被覆し、さらにフィルムコーティングを施して球形顆粒を得る。

【効果】 従来の球状核と比べて、適度な吸水率を持ち、磨損度が低いために、顆粒同士の凝集が減少し、コーティング効率が高く、粉体被覆速度が速い。また、本発明の球形顆粒は、従来の核を用いた球形顆粒と比べて、腸内運動による破壊を受けにくいと、望む溶出パターンが得やすい。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均重合度が60～375である結晶セルロースを10～70%および水溶性添加剤を10～90%含有する薬学的に不活性な球状核。

【請求項2】 請求項1の球状核、該球状核のまわりに薬物を含有する粉体層、該粉体層のまわりに被膜層を有する球形顆粒。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、球状核および球状核を用いて製造される球形顆粒に関する。

【0002】

【従来の技術】 持効性医薬品の放出制御手段、腸溶化の手段、薬効成分の安定性改善または味のマスキング手段として、医薬品はフィルムコーティングを施されることが多い。顆粒にフィルムコーティングを施す場合は、コーティング効率を高め、再現性良くコーティングするために、形状が球形に近い核に、薬物および賦形剤から成る粉体を被覆して作った素顆粒を用いることが多い。この場合核として、特開昭61-1614号公報にあるようにノンパレル（商品名、フロイント産業（株）製、成分：白糖あるいは白糖／デンプン）を用いることが一般的であった。

【0003】 また特開昭61-213201号公報はコーティング用の核として使用できる結晶セルロース球形顆粒に関するもので、見掛け密度が0.65g/ml以上、真球度が0.8以上と規定されている。また特開昭63-301816号公報には実施例で結晶セルロースからなる球形核顆粒が使用されているが、粒度範囲が20～32メッシュとあるのみで他に何の記述もない。また、これらには原料としての結晶セルロースについて何の記述もない。また前者に述べられている真球度は短軸の長さ／長軸の長さとするのみで、個々の粒子を規定するのか、粒子全体として規定するのかあいまいである。これらには、球状核として重要と考えられる吸水性、磨損度について何の規定もないし、吸水性については記述さえない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、核として白糖あるいは白糖／デンプンから成る核を用いた場合、該核に結合液を用いて薬物を含有する粉体を被覆し、さらにフィルムコーティングを施す製剤方法においては、核の主成分である白糖が結合液に溶解し、表面が粘着性となるため、またその核は磨損度が高いため、

- ・ 顆粒同士の凝集
- ・ コーティング機の機壁への顆粒の付着
- ・ 収率、コーティング効率の悪化

という問題があった。また、体内に顆粒を投与した場合、次第に核の主成分である白糖が溶出し、強度が低下するため、腸の運動により力に加えられると、溶出をコ

ントロールするためのコーティング被膜層が壊れ、望まれる溶出パターンが得られにくいという問題があった。

【0005】 また、従来の結晶セルロースからなる球状核は、磨損度が低く核の強度が向上するメリットはあるものの、核の吸水率が大きくなり過ぎ、薬物を含有する粉体を被覆する際に、結合液が多量に必要で、粉体被覆速度が遅くなるという欠点があった。

【0006】

【課題を解決するための手段および作用】 本発明者は、鋭意検討の結果、核として、平均重合度が60～375である結晶セルロースを10～70%および水溶性添加剤を10～90%含有する薬学的に不活性な球状核を用いることによって、上記における問題を解決し、本発明を完成した。

【0007】 即ち、本発明は、平均重合度が60～375である結晶セルロースを10～70%および水溶性添加剤を10～90%含有する薬学的に不活性な球状核、および該球状核のまわりに薬物を含有する粉体層があり、該粉体層のまわりにコーティング剤の被膜層を有する球形顆粒に関する。本発明の球状核は、崩壊せず強度も高いのでこれを用いた球形顆粒を体内に投与した場合、顆粒が腸内運動による破壊を受けにくいと、溶出をコントロールするためのコーティング被膜層が壊れにくく、望まれる溶出パターンが得られ易いという利点がある。

【0008】 本発明は、核として平均重合度が60～375である結晶セルロース（以下、結晶セルロースと略記する）を10～70%および水溶性添加剤を10～90%含有する薬学的に不活性な球状核を用いているので、球状核に適度な吸水性があるために、従来の白糖および白糖／デンプンからなる核と比べて、顆粒同士の凝集が1/10以下と少なく、また機壁への顆粒の付着が防止できるので、結合液噴霧速度、粉体供給速度などの条件の厳密なコントロールは不要となる利点がある。また、コーティング時の磨損がほとんどないため、コーティング効率も高いという利点がある。また、従来の結晶セルロースからなる球状核と比べ、本発明の球状核は水溶性成分を含み、かつ適度な吸水性を持つので、結合液の消費が少なく、粉体被覆速度が速いという利点がある。

【0009】 以下本発明について詳細に説明する。本発明という球状核は、平均重合度が60～375である結晶セルロースを10～70%、好ましくは10～50%、水溶性添加剤を10～90%含有し、薬学的に不活性であることが必要である。ここでいう薬学的に不活性とは薬効成分を含まないことをいう。また、好ましくはその平均粒径は100～1000μm、好ましくは100～700μm、特に好ましくは150～500μm、タッピング見掛け密度は0.65g/ml以上、好ましくは0.75g/ml以上、真球度は0.7以上、好ま

3

しくは0.8以上の球状であって、かつその吸水率は5~15%、磨損度は1%以下、好ましくは0.8%以下であって、水中において実質的に崩壊しないことである。結晶セルロースを70%以上含有すると、核の吸水率が大きくなりすぎ、薬物を含有する粉体を被覆する際に結合液が多量に必要となる。また、核への粉体の付着力も弱くなる。また、結晶セルロースの含有量が10%以下では、核の磨損度が大きくなり、また、吸水率も小さくなりすぎ、好ましくない。水溶性添加剤は、球状核に結合液を噴霧して粉体を被覆する場合に、核の吸水率を抑え、かつ核への粉体の付着性を増すために必要であるが、10~90%が適当である。水溶性添加剤の含有量が90%以上では核の磨損度が大きくなり、また、吸水率も小さくなりすぎる。また、10%以下では核の吸水率が大きくなり、かつ核に結合液を噴霧した時に粘着性が低くなるため、粉体の付着性が弱くなり好ましくない。

【0010】また、球状核の平均粒径は、薬物を含む粉体の量や、被膜量、目標とする球形顆粒の粒径により決まるが、100 μ m以下では粉体のコーティングが困難で顆粒同士の凝集が起こり易くなり、1000 μ m以上では被覆させる薬物の量が制限され好ましくない。好ましくは100 μ m~700 μ m、特に好ましくは150 μ m~500 μ mである。また、タッピング見掛け密度は0.65g/ml以上であることが好ましく、それ以下では粉体のコーティング時に核の流動性が悪くなり、均一なコーティングが困難である。また、顆粒同士の凝集も多くなる。特に好ましくは0.75g/ml以上である。また、真球度が0.7以下では、それを用いて作った球形顆粒の真球度が悪くなり、製品美観上あるいは薬物溶出速度のコントロールの点で好ましくない。特に好ましくは0.8以上である。また、球状核の吸水率が5%未満では結合液やコーティング液を噴霧した場合に、顆粒の凝集・機壁への顆粒の付着が多くなり、また、吸水率が15%より大きいと、核が吸収する液量が多くなるので粉体の被覆速度が遅くなるという欠点がある。また磨損度が1%より大きいとコーティング時に摩擦が起り、収率・コーティング効率が悪くなる。また水中で実質的に崩壊しないことにより強度を保ち、体内に投与した場合、球形顆粒の破壊を防ぎ薬物溶出が終了するまで、望まれる溶出パターンを維持できる。

【0011】本発明の球状核の成分について述べるが、用いる結晶セルロースは、リンター、パルプ、再生繊維等のセルロース質を酸加水分解あるいはアルカリ酸分解あるいは両者を組み合わせる、あるいは上記の化学的処理の後に粉碎などの機械的処理を施すなどして得られるものであって、平均重合度は60~375である必要がある。好ましくは100~300である。ここでいう結晶セルロースとは、X線回折法により求められる結晶化度が10%以上であるセルロースをいう。好ましくは

4

40%以上である。また、吸水量が1.0~2.8ml/g、200メッシュ留分が80%以下であることが好ましい。平均重合度が60未満ではセルロース分子の絡み合いが少なくなるため球状核の磨損度が大きくなり、また375より大きいと繊維性が現れるため球状になりにくく好ましくない。ここでいう水溶性添加剤とは、水100gに対しておおよそ1g以上溶解し得る薬学的に不活性な添加剤であり、乳糖、白糖、D-マンニトール、ブドウ糖などの糖類、デキストリン、アルファー化デンプンなどのデンプン加工品、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどの合成高分子、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体などである。結晶セルロース、水溶性添加剤以外の添加剤としては、薬学的に不活性であれば良く、それらはコーンスターチ、ポテトスターチなどのデンプン類、あるいは第二リン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機物類、あるいはステアリン酸マグネシウムなどの脂肪酸類などである。

【0012】本発明の球状核は、例えば以下の方法により製造する。結晶セルロースを10~70%、水溶性添加剤10~90%含有する粉体を混合攪拌造粒機にいれ、蒸留水を加え練合する。蒸留水の代わりに、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン糊、ポリビニルピロリドンなどの水溶液を結合液として用いても良い。その後、押し出し造粒機を用いて混練物の押し出し造粒を行う。その後、押し出し物を転動型コーティング装置へ移し、球形化を行った後、乾燥し、必要に応じて篩分し、球状核を得る。この方法では、押し出し造粒時に混練物が強く圧密化されるので、結晶セルロースの含有量が少ない場合でも、磨損度の小さい球状核が製造できる利点がある。水溶性添加剤は、押し出し造粒時に押し出しをスムーズに行うための潤滑剤としても働く。このように本発明の球状核は高価な機器を使用せずとも、従来より使用されてきた安価な機器を組み合わせることで製造することができるという利点がある。

【0013】本発明の球形顆粒の製造方法について述べる。従来、薬物を含む粉体層の被覆、フィルムコーティングは有機溶媒系で行われることが多かったが、環境・コスト・残留などの問題のため、徐々に有機溶媒系から水溶液系、水性懸濁液系へと転換が図られている。従って、以下のように水溶液系あるいは水性懸濁液系で行うことが好ましく、また水系で行うほうが本発明の球状核の効果がより顕著になる利点もある。球状核を転動型コーティング装置中で転動させながら、結合剤含有水溶液を連続的に噴霧し、同時に薬物と必要ならば賦形剤とから成る粉体を供給し、球状核に粉体を被覆して素顆粒とする、あるいは球状核を流動層コーティング機中で流動させながら、結合剤水溶液中に薬物を溶解あるいは懸濁させた液を噴霧し、球状核に薬物を含む粉体を被覆し、

素顆粒とする。必要があれば素顆粒を乾燥後、コーティング剤の水溶液またはコーティング剤の水懸濁液を噴霧し、乾燥させて防湿、苦味マスキング、腸溶性、持続性などを目的とした被膜層を形成させ、球形顆粒とする。また、薬物を含む粉体を被覆する際、コーティング剤の水溶液あるいはコーティング剤の水懸濁液を同時に噴霧してもかまわない。

【0014】被覆に用いる粉体の量は、投与すべき薬物量や最終顆粒の大きさなどによって異なるが、球状核に対しておおよそ5〜300%程度である。しかし、必要によつてはもっと多くても構わない。また、薬物の種類は問わないが、水溶性薬物のほうが結合剤水溶液に溶解して粘着性を帯び、顆粒同士の付着凝集を起こし易くなるので、本発明の球状核を用いる効果がより顕著となる。

【0015】結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウムなどのセルロース誘導体、デンプン糊、アルファ化デンプンなどのデンプン加工品、アラビアガム、プルランなどの多糖類、ポリビニルピロリドン（PVP）などの合成高分子、糖シロップなどの糖類などの水溶液が好ましい。薬物が水溶性の場合、薬物水溶液自体を結合剤水溶液として用いても良い。また、有機溶媒を用いる場合は、PVP、HPCなどを有機溶媒に溶解させて用いれば良い。

【0016】賦形剤としては、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース類、コーンスターチ（CS）、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプンなどのデンプン類、乳糖、白糖、D-マンニトールなどの糖類、タルク、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムなどの無機物類などがあげられる。コーティング機としては、遠心流動型コーティング機、流動層コーティング機、転動型流動層コーティング機、パン型コーティング機など通常のコーティング機が使用できる。

【0017】コーティング剤の水溶液としては、HPC、HPC、PVP、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどの水溶液があげられる。コーティング剤の水懸濁液としては、水不溶性のコーティング剤を懸濁液状としたものであって、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどのセルロース類、アクリル系共重合体類、ビニル系共重合体類、シェラック、シリコン樹脂類などの水懸濁液があげられる。市販品としては例えば、TC-5（HPMC、信越化学（株）製）、EC-N-10F（EC、信越化学（株）

製）、Aquacoat（ECの水懸濁液、米国FMC社製）、オイドラギットL-30D-55、同NE30D（両者ともアクリル系共重合体の水懸濁液、独レーン・ファーマ社製）などがある。これらコーティング剤は単独で用いても、2つ以上組み合わせて用いても良い。また、有機溶媒を用いる場合は、上記のコーティング剤が溶解する溶媒系を用いて行う。エタノールあるいはアセトンなどのような水と混和し得る有機溶媒と水の混液を用いても良い。また、溶出速度調節のための水溶性物質、可塑剤、安定化剤、着色料、薬物等を必要に応じて加えても良い。被膜層の量はコーティングの目的によつても異なるが、素顆粒に対して1〜50%程度、好ましくは2〜30%程度である。

【0018】得られた球形顆粒にさらに粉体層およびコーティング剤の被膜層を形成させても良い。得られた球形顆粒は、公知の方法によりカプセルに充填しても良く、あるいは適当な賦形剤と混合後圧縮し、錠剤としても良い。

【0019】

【実施例】以下、実施例により本発明を説明する。なお、結晶セルロースと球状核と球形顆粒の物性評価方法は下記の通りである。ここで結晶セルロースは結晶化度が10%以上のものを用いた。

結晶セルロース

・平均重合度

Industrial and Engineering Chemistry; vol. 42, p502 (1950)に記載された銅安溶液粘度法による。

・吸水量 (ml/g)

JIS K5101に記載の吸油量の測定法に準じ、油の代わりに蒸留水を用いる。終点は全体が一つの塊上となった後、離水し始める点とする。

・200メッシュ留分 (%)

柳本製作所製ロータップ式篩振盪機により、目開き75μm (200メッシュ) のJIS標準篩を用いて試料30gを30分間篩分した後の、篩上の残留分である。

【0020】球状核

・平均粒径 (μm)

柳本製作所製ロータップ式篩振盪機により、JIS標準篩を用いて試料30gを10分間篩分し、累積50重量%の粒度を平均粒径とする。

・タッピング見掛け密度 (g/ml)

試料30gを100mlメスシリンダーに充填し、30回程度タッピングし、求める。繰返し数は3で、その平均値をとる。

・真球度

100個の粒子について顕微鏡写真を撮り、それぞれの短径/長径比を求め、その平均値をとる。

・吸水率 (%)

球状核400g (固形分換算) を遠心流動型コーティン

7

グ装置〔フロイント産業(株)製、CF-360〕中で回転させながら、3% HPC (低粘度タイプ) 水溶液を6 g/minの速度で噴霧する。核同士が付着し始めるまで行って終点とし、要した液重量(g)を求める。吸*

$$\text{吸水率}(\%) = \frac{\text{液重量}}{400} \times 100 + \text{含水率}(\%)$$

【0022】・磨損度(%)

萱垣式磨損度測定機に試料10gを仕込み、25rpmで15分間回転させ、粉化による重量減少を表す。繰り返し数は3で、その平均値をとる。

球形顆粒

・コーティング効率(%)

球形顆粒の回収量を、用いた原料の総量で除す。

・凝集度(%)

球形顆粒を紙上に分散させ、凝集している顆粒の個数を数え、総個数で除す。

n=1,000で行う。

【0023】

【実施例1】表1に示す結晶セルロース(a)400g、200メッシュ乳糖(DMV社製)600gをポリ袋中で混合した後、プラネタリーミキサー5DM-R(品川製作所製)に入れ、蒸留水0.7kgを加え、5分間練合する。その後、押し出し造粒機RG-5型(菊水製作所製、スクリーン口径0.5mmφ)を用いて押し出す。押し出し物0.6kgをとり、マルメライザーQ-230(不二パウダル(株)製)へ移し、蒸留水を少量ずつ噴霧させながら、500rpmで20分間回転させ、球形化する。湿球状物を流動層造粒機UNI-GLATT(大川原化工機(株)製)へ仕込み、入口温度60℃で乾燥し、16メッシュ(目開き1mm)でふるい球状核(A)を得た。得られた球状核(A)の物性を表2に示す。

【0024】

【実施例2】表1に示す結晶セルロース(b)を用い、水の添加量を減量する以外は実施例1と同様の方法で球状核(B)を得た。得られた球状核(B)の物性を表2に示す。

【0025】

【実施例3】表1に示す結晶セルロース(c)を用い、水の添加量を減量する以外は実施例1と同様の方法で球状核(C)を得た。得られた球状核(C)の物性を表2に示す。

【0026】

【実施例4】表1に示す結晶セルロース(d)を用い、水の添加量を増量する以外は実施例1と同様の方法で球状核(D)を得た。得られた球状核(D)の物性を表2に示す。

【0027】

【比較例1】表1に示す結晶セルロース(e)を用い、

8

* 水率は以下の式で表される。なお式中の含水率は、球状核がもともと含んでいる水分率である。

【0021】

【数1】

水の添加量を減量する以外は実施例1と同様の方法で球状核(E)を得た。得られた球状核(E)の物性を表2に示す。

【0028】

【比較例2】表1に示す結晶セルロース(f)を用い、水の添加量を増量する以外は実施例1と同様の方法で球状核(F)を得た。得られた球状核(F)の物性を表2に示す。

【0029】

【実施例5】実施例1の球状核(A)400gを遠心流動型コーティング装置〔フロイント産業(株)製、CF-360〕に入れ、エア温度40℃、ローター回転数160rpmとし、HPC(低粘度タイプ)水溶液(3% W/V)を10ml/minの速度で噴霧しながら、下記組成粉体を造粒状態を見ながら供給し、粉体被覆を行う。その後、顆粒を取り出し、40℃で16時間乾燥させる。次に、目開き106μmの篩を通して微粉をカットし、素顆粒を得た。

【0030】粉体組成

テオフィリン(和光純薬(株)製) 50g

白 糖(九州製糖(株)製) 100g

C S(日薬化学(株)製) 50g

ついで、素顆粒をCF-360装置に入れ、エア温度60℃、ローター回転数200rpmとし、下記組成の水性懸濁液を20ml/minの速度で噴霧し、徐放性コーティングを行った。

【0031】水性懸濁液

Aquacoat 400g

(EC水性懸濁液、30%W/V、米国FMC社製)

クエン酸トリエチル(和光純薬(株)製) 25g

コーティング終了後、60℃の乾燥機に1時間入れて、球形顆粒を得た。結合液供給開始から粉体被覆終了までに要した時間(T(分))、得られた球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表3に示す。

【0032】

【実施例6~8】球状核(B)、(C)、(D)を用いる以外は、実施例5と同様に操作し、球形顆粒を得た。T(分)、球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表3に示す。

【0033】

【比較例3~4】球状核(E)、(F)を用いる以外は、実施例5と同様に操作し、球形顆粒を得た。T(分)、球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結

果を表3に示す。

【0034】

【実施例9】表4に示す処方(g)を用い、水の添加量を増量する以外は、実施例1と同様の方法で球状核(G)を得た。得られた球状核(G)の物性を表5に示す。

【0035】

【実施例10】表4に示す処方(h)を用い、水の添加量を減量する以外は、実施例1と同様の方法で球状核(H)を得た。得られた球状核(H)の物性を表5に示す。

【0036】

【実施例11】表4に示す処方(i)を用い、水の添加量を増量する以外は、実施例1と同様の方法で球状核(I)を得た。得られた球状核(I)の物性を表5に示す。

【0037】

【比較例5】表4に示す処方(j)を用い、水の添加量を減量する以外は、実施例1と同様の方法で球状核(J)を得た。得られた球状核(J)の物性を表5に示す。

【0038】

【比較例6】表4に示す処方(k)を用い、水の添加量を増量する以外は、実施例1と同様の方法で球状核(K)を得た。得られた球状核(K)の物性を表5に示す。

【0039】

【比較例7】ノンパレルー101(市販品、フロイント産業(株)製、商品名)42メッシュ~32メッシュを球状核(L)とする。該球状核(L)の組成を表4(1)に、物性を表5に示す。

【0040】

【比較例8】ノンパレルー103(市販品、フロイント産業(株)製、商品名)42メッシュ~32メッシュを球状核(M)とする。該球状核(M)の組成を表4(m)に、物性を表5に示す。

【0041】

【実施例12~14】表5に示す球状核(G)、(H)、(I)を用いる以外は、実施例5と同様に操作して球形顆粒を得た。T(分)、球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表6に示す。

【0042】

【比較例9~12】表5に示す球状核(J)、(K)、(L)、(M)を用いる以外は、実施例5と同様に操作して球形顆粒を得た。T(分)、球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表6に示す。

【0043】

【実施例15】表2に示す球状核(A)500gを流動層コーティング機(大河原化工機(株)製、UNI GLATT)に仕込み、入口温度を60℃として流動させ

ながら、下記の薬物水溶液を10ml/minの速度で噴霧し、薬物を被覆する。

薬物溶液組成

スルピリン(保栄薬工(株)製) 100g

HPC(低粘度タイプ) 5g

蒸留水 145g

つぎに苦味マスキングのため、TC-5(信越化学(株)製)水溶液(10%W/V)150mlを10ml/minの速度で噴霧する。その後、顆粒を取り出し、40℃で16時間乾燥させる。次に、目開き106μmの篩を通して微粉をカットし、球形顆粒を得た。球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表7に示す。

【0044】

【比較例13】球状核(L)を用いる以外は、実施例15と同様に操作し、球形顆粒を得た。球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表7に示す。

【0045】

【実施例16】表5に示す球状核(I)400gを遠心流動型コーティング装置〔フロイント産業(株)製、CF-360〕に入れ、エア温度40℃、ローター回転数160rpmとし、ポリビニルピロリドン(BASF社製、K-30)水溶液(6%W/V)100mlを噴霧しながら、下記組成の粉体を供給し、粉体コーティングを行う。その後、顆粒を取り出し、40℃で16時間乾燥させる。次に、目開き106μmの篩を通して微粉をカットし、素顆粒を得た。

【0046】粉体組成

リボフラビン(和光純薬(株)) 2

0g

乳糖(DMV社製、200メッシュ) 6

0g

C S(日澁化学(株)製) 20

g

次に、素顆粒をCF-360装置に入れ、エア温度60℃、ローター回転数200rpmとし、下記組成の水性懸濁液を15ml/minの速度で噴霧し、コーティングを行う。

【0047】水性懸濁液組成

オイドラギットL-30D-55 300g

(30%W/V、独レーム・ファルマ社製)

タルク(和光純薬(株)製) 15g

クエン酸トリエチル(和光純薬(株)製) 9g

蒸留水 136g

コーティング終了後、40℃で16時間乾燥し、腸溶性球形顆粒を得た。得られた腸溶性球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表8に示す。

【0048】

【比較例14】球状核(M)を用いる以外は、実施例16と同様に操作し、球形顆粒を得た。球形顆粒の凝集

度、コーティング効率の測定結果を表8に示す。

【0049】

【実施例17】実施例16と同様に素顆粒を製した後、素顆粒をCF-360装置に入れ、エア温度60℃、ローター回転数200rpmとし、下記組成の水性懸濁液を15ml/minの速度で噴霧し、徐放性コーティングを行う。

水性懸濁液

Aquacoat 300g

(EC水性懸濁液、30%W/V、米国FMC社製)

マイバセット9-40 25g

(グリセリン酢酸脂肪酸エステル、光洋商会(株)製)

コーティング終了後、60℃の乾燥機に1時間入れて、球形顆粒を得る。

【0050】

【比較例15】比較例14と同様に素顆粒を製する。以後、実施例17と同様に操作し、球形顆粒を得る。

【0051】

【試験例1】実施例17で得た徐放性球形顆粒約300*

*mg (リボフラビン10mgに相当)を軽食摂取後に、水100mlとともに投与し、各時間毎に尿を採取して高速液体クロマトグラフィ法により、リボフラビンを定量し、経時的に尿中排出速度を求める(n=5)。結果を表9に示す。

【0052】

【試験例2】試験例1と同様に、比較例15で得た球形顆粒について試験した結果を表9に示す。試験例1と比べて、試験例2では排出速度のピークが速く、高くなっており、また、消失も速い。このことは、腸内運動により体内で顆粒が破壊されるため、薬物が速く溶出してしまい、徐放性が保ちにくいことを意味している。これに対して試験例1では徐放性を示した。なお、日本薬局方(11局)のパドルを用いた溶出試験では、実施例17と比較例15の球形顆粒の溶出速度にはほとんど差がなかった。

【0053】

【表1】

	結晶セルロース(MCC)					
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
吸水量 (ml/g)	2.1	1.5	1.2	2.6	0.8	3.0
200メッシュ 留分(%)	30	15	20	25	5	48
平均重合度	220	140	80	320	40	390

【0054】

【表2】

例	球状核	平均粒径 (μm)	タッピング 見掛け密度 (g/ml)	真球度	吸水率 (%)	磨損度 (%)
実施例	1 (A)	360	0.88	0.85	10.0	0.3
	2 (B)	330	0.92	0.90	9.0	0.5
	3 (C)	350	0.95	0.88	7.2	0.9
	4 (D)	300	0.80	0.78	12.8	0.2
比較例	1 (E)	400	0.90	0.85	4.0	2.0
	2 (F)	320	0.62	0.65	16.4	0.3

【0055】

【表3】

		T (分)	コーティング 効率 (%)	凝集度 (%)
実施例	5	16.0	99.2	0.4
	6	15.0	99.3	0.6
	7	13.7	98.6	0.8
	8	17.9	98.5	0.5
比較例	3	11.8	98.0	2.3
	4	21.0	96.8	0.7

【0056】

【表4】

(単位：重量%)

	MCC(a)	乳糖	CS	白糖
(g)	60	40	—	—
(h)	20	80	—	—
(i)	40	40	10	10
(j)	5	95	—	—
(k)	90	10	—	—
(l)	—	—	25	75
(m)	—	—	—	100

【0057】

【表5】

例		球状核	平均粒径 (μm)	タッピング 見掛け密度 (g/ml)	真球度	吸水率 (%)	磨損度 (%)
実施例	9	(G)	420	0.88	0.78	13.0	0.2
	10	(H)	260	0.85	0.85	6.8	0.6
	11	(I)	350	0.85	0.82	11.6	0.5
比較例	5	(J)	450	0.90	0.82	3.5	1.8
	6	(K)	430	0.88	0.75	15.6	0.1
	7	(L)	380	0.85	0.90	4.2	4.8
	8	(M)	400	0.92	0.90	0.6	2.2

【0058】

【表6】

15

16

		T (分)	コーティング 効率 (%)	凝集度 (%)
実施例	1 2	17.8	98.9	0.4
	1 3	13.9	98.6	0.6
	1 4	16.6	98.4	0.7
比較例	9	12.8	97.3	2.3
	1 0	20.6	98.6	0.5
	1 1	12.6	95.6	5.0
	1 2	10.5	95.1	8.6

【0059】

*【表8】

【表7】

例	コーティング 効率 (%)	凝集度 (%)
実施例15	98.0	1.3
比較例13	92.4	6.1

20

例	コーティング 効率 (%)	凝集度 (%)
実施例16	98.8	0.3
比較例14	95.6	7.6

【0061】

【0060】

*【表9】

例	測 定 時 間 (h)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
試験例1	0.1	0.3	0.6	0.7	0.6	0.4	0.4	0.3
試験例2	0.2	0.5	1.1	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1

【0062】

【発明の効果】適度な吸水率と高い強度を持つという特徴を有する本発明の球状核を用いることによって、核に薬物を含有する粉体を被覆し、さらにコーティング剤を被覆して球形顆粒を作る場合において、従来の白糖を主体とする核と比べて、顆粒同士の凝集が1/10程度に減少し、コーティング効率が5%程度高い、商品価値の高い球形顆粒を容易に製造できる。また、本発明の球状

40

核は、水溶性添加剤を10~90%含有するため、従来の結晶セルロースを主体とする球状核と比べて、吸水率が抑えられ、かつ核への粉体の付着力が強いため、粉体被覆速度が速く、また結合液量も少なくて良い。また、本発明の球状核は崩壊せず、強度も高いので、体内に球形顆粒を投与した場合、腸内運動による破壊を受けにくいため、望む溶出パターンが得やすい。